

# Behawioralne, farmakologiczne i neurochirurgiczne leczenie tików — aktualny stan wiedzy

Piotr Janik

Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Zespół Gilles'a de la Tourette'a (GTS, *Gilles de la Tourette syndrome*) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym o nieustalonej przyczynie, stwierdzanym u dzieci i dorosłych, rozpoczynającym się przed 18. rokiem życia, którego głównym objawem są tiki ruchowe i głosowe utrzymujące się dłużej niż 12 miesięcy. Tiki występują u wszystkich chorych z GTS, u większości współistnieją także inne schorzenia: zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*), zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD, *obsessive-compulsive symptoms*), depresja, zespoły lękowe, agresja. Leczenie jest objawowe i nie ma dowodów, że wpływa na naturalny przebieg choroby, rokowanie czy proces dojrzewania mózgu u dzieci i młodzieży. Wielu chorych nie wymaga leczenia z powodu niewielkiego nasilenia tików. Podejmuje się je wyłącznie wtedy, gdy tiki wpływają na codzienne funkcjonowanie. Terapia tików obejmuje interwencje behawioralne (np. terapia z odwracaniem nawyku/kompleksowa behawioralna interwencja w tikach oraz terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji) oraz leczenie farmakologiczne. Najczęściej stosowanymi lekami są neuroleptyki: klasyczne (haloperydol, pimozyd) i atypowe (rysperydon, aripiprazol, sulpiryd) oraz agoniści receptora adrenergicznego  $\alpha_2$  (klonidyna). Inne dostępne w Polsce leki redukujące tiki to topiramát, toksyna botulinowa, tetrabenazyna, benzodiazepiny. Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) jest zarezerwowana dla chorych z ciężkimi, niepoddającymi się żadnemu leczeniu tikami, pozwala na redukcję tików o około połowę, ale wciąż pozostaje terapią o nieudokumentowanej ostatecznie skuteczności. Najczęściej wy-

bieraną strukturą anatomiczną, do której implantuje się elektrody, jest przyśrodkowa część wzgórza oraz część wewnętrzna gałki błędnej. Obecna praca poglądowa podsumowuje aktualne sposoby leczenia tików i opisuje nowe metody.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 162–173*

**Słowa kluczowe:** tiki, zespół Gilles'a de la Tourette'a, interwencje behawioralne, leczenie farmakologiczne, głęboka stymulacja mózgu

## Terapia behawioralna

Terapia behawioralna jest uznawana za postępowanie z wyboru w leczeniu tików. Potwierdzono skuteczność interwencji behawioralnych opartych na technice odwracania nawyku (HRT, *habit reversal training*) i podobnej do niej kompleksowej behawioralnej interwencji w tikach (CBIT, *comprehensive behavioral intervention for tics*) [1, 2]. Działanie technik behawioralnych opiera się na znajomości charakterystycznych cech tików, takich jak zdolność do celowego, krótkotrwałego ich powstrzymania (wiąże się to z narastającym uczuciem bliżej nieokreślonego niepokoju, napięcia i dyskomfortu) oraz poprzedzających tiki objawów czuciowych (mrowienie, swędzenie i ściskanie w obrębie mięśnia, drapanie w gardle) w części ciała, w której następnie w krótkim czasie pojawia się tik powodujący ulgę — na przykład uczucie piasku w oczach poprzedza mrużenie powiek i zanika ono w wyniku tików, a w konsekwencji chory odczuwa ulgę. Na technikę HRT składa się: 1) uświadomienie tików i poprzedzających przykrych doznań; 2) wypracowanie czynności konkurencyjnej do tików (trwającej minutę lub do czasu ustąpienia nieprzyjemnych wrażeń poprzedzających tiki, np. łagodne napinanie mięśni szyi

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Janik  
Katedra i Klinika Neurologii  
SP CSK, WUM  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel. 22 599 28 58, faks 22 599 18 57  
e-mail: [piotr.janik@wum.edu.pl](mailto:piotr.janik@wum.edu.pl)  
*Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 162–173*  
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
Copyright © 2016 Via Medica

z przygięciem brody do klatki piersiowej i ufiksovaniu wzroku na wprost, by uniemożliwić tik potrzęsania głową); oraz 3) wsparcie społeczne (rodzic/małżonek zachęca do wykonywania wyuczonych w czasie terapii ćwiczeń). Natomiast CBIT oparta jest na technikach HRT uzupełnionych o analizę funkcjonalną (ustalenie czynników nasilających tiki w określonych sytuacjach oraz interwencje służące ich zmniejszeniu), techniki relaksacyjne (redukujące napięcie emocjonalne i stres) oraz psychoedukację (przekazanie najważniejszych informacji o chorobie). Terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji (ERP, *exposure and response prevention*) jest inną metodą behawioralną uznaną w leczeniu tików [3]. Terapia ERP polega na ekspozycji na przykre objawy poprzedzające tiki, coraz dłuższym ich tolerowaniu i powstrzymaniu tik. Inaczej niż HRT, która uczy, jak unikać jednego, określonego tik z istotną rolą opiekuna, ERP próbuje ograniczać wiele tików jednocześnie i kładzie nacisk na pracę indywidualną. Podstawową różnicą pomiędzy HRT i ERP jest rodzaj stosowanej interwencji behawioralnej — nauka czynności konkurencyjnej (HRT) lub zablokowania tik (ERP).

W celu oceny skuteczności CBIT przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane badania u dzieci i osób dorosłych. Wykonywano 8 sesji CBIT w odstępach tygodniowych, a następnie 3 przypominające sesje w odstępach 3-miesięcznych u osób, u których stwierdzono poprawę. Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których stosowano terapię wsparcia i psychoedukację. U dzieci w wieku 9–17 lat stwierdzono istotną redukcję tików. Wśród badanych chorych 52,5% osiągnęło dużą i bardzo dużą poprawę w porównaniu z 18,5% osób leczonych terapią wsparcia. Wynik w skali nasilenia tików zmniejszył się średnio o 7,6 pkt u osób stosujących CBIT (różnica pomiędzy grupą leczoną CBIT a grupą kontrolną wyniosła 4,1 pkt). Ten poziom redukcji tików autorzy uznali za podobny do skuteczności niektórych neuroleptyków (np. olanzapiny i rysperydonu [1]). Poprawa osiągnięta za pomocą CBIT utrzymywała się u 87% chorych po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Terapia CBIT ukierunkowana jest przede wszystkim na zmniejszenie tików, ale obserwowano również zmniejszenie poziomu agresji, lęku, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCS, *obsessive-compulsive symptoms*) [4]. U 38% dorosłych pacjentów z GTS stwierdzono dużą i bardzo dużą poprawę po leczeniu CBIT (redukcja tików o 6,2 pkt. w skali

nasilenia tików) w porównaniu z 6,8% u chorych, którzy otrzymali terapię wsparcia (redukcja tików o 2,5 pkt.) [2]. U 80% chorych poprawa utrzymywała się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Wyniki uzyskane u dzieci i dorosłych nie korelowały z wiekiem, płcią, poziomem wykształcenia, nasileniem tików ani obecnością współistniejących chorób psychicznych. Terapia ERP jest obiecującą metodą leczenia tików, ale jej skuteczność potwierdzono tylko w jednym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym. Skuteczność ERP porównano z HRT u 43 dorosłych osób z GTS i uzyskano podobne wyniki [3]. W tym badaniu przeprowadzono jednak 2-krotnie więcej sesji ERP (12 sesji po 2 h) w porównaniu z HRT (10 sesji 1-godz.). Ponadto nie stosowano terapii wsparcia społecznego, która jest ważną częścią HRT. Dotychczas przeprowadzono 8 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 438 pacjentów, oceniających skuteczność terapii behawioralnej w GTS. Metaanaliza wyników wykazała poprawę od umiarkowanej do dużej, a liczba osób, które trzeba leczyć, by osiągnąć korzystny efekt (*number needed to treat*), wynosiła 3 [5]. Poprawa była wyraźniejsza u dorosłych w porównaniu z dziećmi, u osób, u których przeprowadzono więcej sesji terapeutycznych i bez współistniejącego zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*). Terapia behawioralna jest uznawana za postępowanie z wyboru, chociaż zwraca się uwagę na trudności z jej realizacją przez rodziców i dzieci, brak wykwalifikowanych psychoterapeutów, nierefundowanie kosztów leczenia przez systemy ubezpieczeń zdrowotnych — sprawia to, że jest ona dostępna tylko dla ograniczonej liczby pacjentów [6, 7]. Brytyjskie badanie dzieci i młodzieży nie starszych niż 17 lat wykazało, że interwencje behawioralne oparte na HRT/CBIT stosowano jedynie u 1/4 (sondaż internetowy) i u mniej niż 1/5 (wywiad bezpośredni) młodych ludzi z GTS [8]. Z tego powodu prowadzi się obecnie badania oceniające skuteczność terapii behawioralnej dostarczanej za pomocą nowoczesnych technologii medialnych (telemedycyny, videokonferencji, Skype'a lub aplikacji telefonicznych) w porównaniu z metodą tradycyjną.

## Leczenie farmakologiczne

### Uwagi ogólne

Wielu chorych z GTS nie wymaga leczenia z powodu małego nasilenia tików. Leczenie przyczynowe nie istnieje, dostępne jest wyłącznie leczenie

objawowe, które zazwyczaj pozwala na redukcję tików o 25–50%. Żaden ze stosowanych obecnie leków nie jest skuteczny u wszystkich chorych. W wielu krajach jedynym zarejestrowanym lekiem jest haloperydol, a w Stanach Zjednoczonych również pimozyd. Pozostałe stosowane leki objawowe mają status *off label* (wskazanie pozarejestacyjne). Obiektywną metodą oceny tików stosowaną w badaniach klinicznych jest skala *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS; (0–100 pkt.), na którą składa się skala nasilenia tików (*tic severity score*; zakres 0–50 pkt.) oraz upośledzenie ogólnego funkcjonowania (*impairment*; zakres 0–50 pkt.). Skala YGTSS ocenia 7–10 dni poprzedzających wizytę. Ocenę skuteczności dostępnych leków utrudnia brak wystarczającej liczby randomizowanych, kontrolowanych i podwójnie zaślepionych badań klinicznych oraz różnorodność fenotypów klinicznych GTS. Głównie z tego powodu dostępne rekomendacje/zalecenia ekspertów się różnią. Europejskie rekomendacje opublikowane przez *European Society for the Study of Tourette Syndrome* (ESSTS), oparte na subiektywnym wyborze 3 najbardziej skutecznych leków redukujących tiki przez ekspertów w dziedzinie GTS, wykazały, że najczęściej stosowanym lekiem jest rysperydon, a następnie: klonidyna, aripiprazol, pimozyd, sulpiryd, tiapryd i haloperydol [6]. Niemieccy autorzy również uważają rysperydon za lek pierwszego wyboru, natomiast w dalszej kolejności rekomendują aripiprazol, sulpiryd, tiapryd i pimozyd [9]. Klinicyści zajmujący się leczeniem tików najczęściej stosują u dorosłych aripiprazol, rysperydon i sulpiryd, natomiast u dzieci — rysperydon, klonidynę i aripiprazol [6]. Nieco inne są rekomendacje kanadyjskie, które zalecają klonidynę lub guanfacynę jako leki pierwszego wyboru u dzieci z GTS, pozostałe leki (neuroleptyki, toksynę botulinową, tetrabenazynę) uznaje się w nich za mniej pomocne ze względu na liczne działania niepożądane [10]. Z kolei w algorytmie leczenia tików opracowanym przez Jankovica [7] ze Stanów Zjednoczonych lekami pierwszego rzutu są guanfacyna, topiramát, lewetiracetam w tikach łagodnych oraz tetrabenazyna i toksyna botulinowa w tikach ciężkich. Leki drugiego wyboru to neuroleptyki, klonazepam i kanabinoidey. Trzecią opcję stanowi głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). Dawkowanie najczęściej stosowanych leków zmniejszających tiki z uwzględnieniem ich dostępności w Polsce przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Dawkowanie najczęściej stosowanych leków redukujących tiki

Lek	Dawka	
	Początkowa [mg]	Terapeutyczna [mg]
<b>Neuroleptyki atypowe</b>		
Rysperydon	0,25	1–4
Aripiprazol	2,5	10–20
Sulpiryd	50	200–400
Tiapryd	50	300–900
Zyprazydon	5	10–80
Olanzapina	2,5	5–10
<b>Neuroleptyki klasyczne</b>		
Haloperydol	0,5	1–5
Pimozyd	0,5	2–8
<b>Alfa<sub>2</sub>-agoniści</b>		
Klonidyna	0,0375	0,225
<b>Leki przeciwpadaczkowe</b>		
Topiramát	25	50–200
Klonazepam	0,5	1,5–6
<b>Inne</b>		
Tetrabenazyna	12,5	37,5–150
Toksyna botulinowa	Różna	Różna

## Cel leczenia

Celem leczenia nie jest całkowite wyeliminowanie tików, lecz taka ich redukcja, która pozwoli na prowadzenie normalnego życia. Leczenie należy podejmować wyłącznie wtedy, gdy tiki powodują u chorego dyskomfort fizyczny (ból, powtarzające się urazy) lub psychiczny (depresja, lęk), stwarzają istotne problemy w relacjach z rówieśnikami (wyśmiewanie przez osoby z otoczenia, znęcanie się, wyobcowanie chorego), utrudniają naukę (np. przerywają pisanie lub odrabianie lekcji), co powoduje słabsze wyniki w szkole, ograniczają osiągnięcia zawodowe (trudności z zatrudnieniem, konieczność częstej zmiany pracy), powodują rozpad związku z partnerem lub brak kontaktów towarzyskich. Doświadczenie kliniczne uczy, że farmakoterapia przynosi większą i szybszą poprawę niż terapia behawioralna, chociaż badania kliniczne na ten temat nie zostały przeprowadzone.

## Neuroleptyki

Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami objawowymi, istotnie zmniejszają tiki u 70% pacjentów [11]. Neuroleptyki klasyczne (haloperydol,

pimozyd, flufenazyna) stosuje się obecnie znacznie rzadziej niż leki atypowe (rysperydon, aripiprazol, sulpiryd, tiapryd, zyprazydon, olanzapina). Pimozyd jest lepiej tolerowany niż haloperidol, ma zbliżoną skuteczność, ale jest dostępny w Polsce wyłącznie na import docelowy. Flufenazyna jest powszechnie stosowana w Stanach Zjednoczonych, 4/5 chorych odpowiada na leczenie tym lekiem (poprawa od umiarkowanej do znacznej) [12]. Flufenazyna, podobnie jak jej pochodne, zostały z Polski wycofane i nie są dostępne. Ryспериdon jest najczęściej obecnie stosowanym neuroleptykiem. Lek ten zmniejsza również agresję i OCS. Coraz większe zastosowanie znajduje aripiprazol, który w badaniach otwartych wykazywał umiarkowaną i znaczną redukcję tików u 82% chorych, utrzymującą się po 12 miesiącach leczenia [13]. Aripiprazol zmniejsza również lęk, depresję, agresję i objawy ADHD, co może być związane z jego działaniem na układ serotonergiczny. Badania randomizowane potwierdziły jego skuteczność w porównaniu z placebo (15,0 v. 9,6 pkt. w YGTSS) [14]. Aripiprazol wykazuje podobną skuteczność jak haloperidol, ale powoduje istotnie rzadziej objawy pozapiramidowe (1,5% v. 43,5%) [15]. Pochodne benzamidowe (sulpiryd i tiapryd) działają również przeciwdepresyjnie, przeciwłękowo, zmniejszają OCS i rzadziej niż inne neuroleptyki powodują senność. Rzadziej są wybierane zyprazydon i olanzapina. Zyprazydon stosuje się w znacznie mniejszych dawkach niż w schizofrenii, stąd konieczność przepisywania leku w opłatkach zawierających małe dawki (5 mg w początkowej terapii). Metaanaliza porównująca skuteczność neuroleptyków atypowych i klasycznych wykazała, że nie ma istotnych różnic między rysperydonem, zyprazydonem a haloperidolem i pimozydem [16]. Wielu ekspertów uważa jednak, że klasyczne neuroleptyki są skuteczniejsze niż atypowe, powodują jednak więcej działań niepożądanych, co nie zostało ostatecznie potwierdzone, ponieważ wielu chorych otrzymujących atypowe neuroleptyki wykazuje podobne działania niepożądane jak przy stosowaniu klasycznych leków przeciwpsychotycznych [9]. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem neuroleptyków to senność, wzrost masy ciała, pogorszenie funkcji umysłowych, hiperprolaktynemia, zaburzenia metaboliczne i objawy pozapiramidowe. Późne dyskinezy polekowe prawdopodobnie występują rzadziej w GTS niż w innych chorobach psychicznych [17].

### **Leki noradrenergiczne**

Klonidyna i guanfacyna zmniejszają transmisję noradrenergiczną w mózgu przez pobudzenie receptora  $\alpha_2$ . Jedynie klonidyna jest dostępna w Polsce. Klonidyna to najczęściej stosowany lek, zwłaszcza w łagodnych i umiarkowanych tikach, ale ma słabsze działanie niż neuroleptyki. Ponadto zmniejsza objawy ADHD, wykazuje działanie uspokajające, nasenne i przeciwłękowe. Senność i hipotonia to najczęstsze działania niepożądane. Metaanaliza opublikowanych badań na temat skuteczności alfa-2 agonistów wykazała istotny klinicznie efekt u osób z GTS i współistniejącym ADHD, ale nieistotne statystycznie działanie na tiki u osób bez ADHD [16]. Atomoksetyna, selektywny inhibitor wychwytu noradrenaliny, zarejestrowana do leczenia dzieci z ADHD, wykazuje również umiarkowane działanie zmniejszające nasilenie tików.

### **Leki przeciwpadaczkowe**

Skuteczność topiramatu udowodniono w badaniach randomizowanych kontrolowanych placebo lub z aktywnym komparatorem [18]. Autorzy brytyjscy uważają jednak, że profil działań niepożądanych przeważa nad słabo udowodnioną skutecznością leku, co czyni go niemal bezużytecznym klinicznie u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia [8]. Ci sami autorzy uważają lewetiracetam za nieskuteczny, podczas gdy Thengnatt i Jankovic [12] uznają ten lek za pomocny w leczeniu tików łagodnych. Randomizowane, podwójnie ślepe badania nie potwierdziły jednak skuteczności lewetiracetamu [19, 20]. Lewetiracetam może stanowić alternatywę w przypadku nietolerancji innych leków zmniejszających nasilenie tików ze względu na małe ryzyko działań niepożądanych i interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu współistniejących z tikami zaburzeń psychicznych i behawioralnych. Klonazepam wykazuje szybkie działanie, chociaż jego skuteczność stwierdzono jedynie w badaniach otwartych i pojedynczo zaślepionych. Stosuje się go zazwyczaj w krótkotrwałej, kilkutygodniowej kuracji ze względu na tachyfilaksję i ryzyko uzależnienia, podczas znacznego zaostrzenia tików zwłaszcza u osób z towarzyszącym zespołem lękowym.

### **Toksyna botulinowa**

Toksyna botulinowa stosowana jest w leczeniu tików ruchowych prostych oraz tików głosowych prostych i złożonych (również koprołalii)



pochodzenia krtaniowego. Wybiera się jeden lub kilka tików szczególnie uciążliwych i niepodających się farmakoterapii, na przykład częste mruganie przypominające kurcz powiek czy odrzucanie głowy do tyłu przypominające *retro-collis*. Działanie leku polega na osłabieniu mięśni zaangażowanych w wykonanie tików. W jedynym dotychczas przeprowadzonym badaniu randomizowanym i kontrolowanym placebo toksyna botulinowa zmniejszała częstość tików oraz osłabiała nieprzyjemne bodźce poprzedzające wystąpienie tików [21].

### Tetrabenazyna

Tetrabenazyna usuwa dopaminę i serotoninę z zakończeń presynaptycznych i blokuje postsynaptyczne receptory dopaminowe. Jest szczególnie chętnie stosowana w Stanach Zjednoczonych. Skuteczność tetrabenazyny nie została dotychczas potwierdzona w badaniach randomizowanych i kontrolowanych. W badaniach otwartych przynajmniej umiarkowaną poprawę stwierdzono u 3/4 chorych [22, 23]. Groźnym powikłaniem tetrabenazyny jest depresja i parkinsonizm, nie powoduje natomiast późnych dyskinez i rzadziej niż neuroleptyki wpływa na wzrost masy ciała.

### Inne leki

#### Kanabinoidy

Pacjenci z GTS często stwierdzają zmniejszenie tików i objawów behawioralnych po zażyciu marihuany. Dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania z udziałem łącznie 28 pacjentów wykazały pozytywny efekt delta-9-tetrahydrokanabinolu, ale poprawa w zakresie nasilenia i częstości tików była mała [24, 25].

#### Baklofen

Baklofen jest agonistą receptora GABA-B. Jego skuteczność w terapii tików wiąże się raczej z poprawą codziennego funkcjonowania (skala *impairment* w YGTSS) niż redukcją tików *per se* [26].

#### Opioidy

Naltrekson okazał się skuteczny w redukcji tików w porównaniu z placebo [27]. Z kolei nalokson w małych dawkach zmniejszał nasilenie tików, w dużych dawkach zaś powodował ich nasilenie [28]. Chociaż opioidy nie mają obecnie szerszego zastosowania, to wymienione badania kliniczne dowodzą, że oddziaływanie na receptory opioidowe może być obiecującym kierunkiem nowych terapii tików.

### Antagoniści androgenów

Postuluje się udział hormonów męskich w patofizjologii tików, ponieważ mężczyźni stanowią większość chorych z GTS. Oceniano skuteczność antyandrogenów, finasterydu i flutamidu, w leczeniu tików. Finasteryd redukował zarówno tiki ruchowe, jak i wokalne [29], natomiast flutamid jedynie tiki motoryczne [30].

### Nowe, eksperymentalne leki i metody terapii tików

Ekopipam, selektywny antagonist receptoru D1, w badaniu otwartym (18 dorosłych chorych z GTS) zmniejszał nasilenie tików w skali YGTSS średnio o 5,3 punktu, czyli porównywalnie do neuroleptyków [31]. Wieloośrodkowe, randomizowane i kontrolowane placebo badania oceniające skuteczność ekopipamu prowadzone są obecnie w Stanach Zjednoczonych. Dwa nowe atypowe neuroleptyki: paliperidone (główny metabolit rysperydonu) oraz sertindol, które mogą mieć znaczenie w leczeniu schizofrenii, nie mają jeszcze udokumentowanej skuteczności w leczeniu tików.

Badania genetyczne dostarczyły dowodów na nieprawidłową transmisję histaminową w GTS. Sugeruje się, że zwiększenie transmisji histaminowej w mózgu może osłabiać działanie dopaminy i prowadzić do redukcji tików. Hartman i wsp. [32] opisali przypadek pacjenta z narkolepsją i tikami, które zmniejszyły się po zastosowaniu pitolisantu, antagonisty receptora H3 nasilającego transmisję histaminową. Związek AZD5213, antagonist receptoru H3, jest w trakcie badań klinicznych.

Pochodne tetrabenazyny — deutetabenazyna i walbenazyna — mają korzystniejszą farmakokinetykę i profil działań niepożądanych w porównaniu z tetrabenazyną. Pilotażowe badania otwarte są obiecujące [7].

Agoniści dopaminy w małych dawkach mają zmniejszać nasilenie tików przez pobudzenie autoreceptora w części presynaptycznej synapsy, co hamuje uwalnianie dopaminy do szczeliny synaptycznej. Pramipeksol (dawka maksymalna 0,5 mg/d.) w badaniach kontrolowanych okazał się nieskuteczny [33], ropinirol (dawka 0,25–0,5 mg 2 ×/d.) wykazał skuteczność jedynie w badaniach otwartych, co wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach kontrolowanych placebo [34].

Próby leczenia lekami wpływającymi na transmisję glutaminergiczną opierają się na założeniu ścisłej interakcji między glutaminą a dopaminą w mózgu. Riluzol (antagonista glutaminianu), D-seryna (agonista glutaminianu) wykazujący

aktywność w miejscu glicynowym receptora NMDA) oraz N-acetylcysteina (związek modułujący aktywność glutamianu i wykazujący działanie antyoksydacyjne) okazały się nieskuteczne w leczeniu tików [35, 36].

Elektrowstrząsy stosowano wyłącznie w pojedynczych przypadkach, wykazując skuteczne działanie redukujące tiki. Terapia ta może zmieniać poziom stresu i pośrednio zmniejszać stężenie dopaminy przez wzrost stężenia serotoniny. Terapię można rozważyć u wybranych chorych z tikami i współistniejącą ciężką depresją. Przeczaszkowa stymulacja magnetyczna z zastosowaniem bodźców o częstotliwości 1 Hz na dodatkową korę ruchową obustronnie może przynosić czasową poprawę. Jednak randomizowane i kontrolowane badania nie wykazały skuteczności tej metody w terapii tików [37].

### Głęboka stymulacja mózgu

U części chorych stosowane leczenie jest nieskuteczne albo polekowe działania niepożądane uniemożliwiają osiągnięcie dawki terapeutycznej. Gdy u tych pacjentów tiki istotnie zaburzają normalne życie, rozważa się zabieg DBS. Kontrowersje dotyczące stosowania DBS w GTS dotyczą: wieku kwalifikowanych pacjentów; wyboru najlepszych kandydatów do zabiegu oraz struktury anatomicznej mózgu, do której należy wszczepić elektrody. Nie wiadomo też, czy programowanie neurostymulatora powinno się odbywać na podobnych zasadach jak w chorobie Parkinsona i dystonii ani jak obiektywnie ocenić skuteczność zabiegu w długiej perspektywie, wiedząc, że zmienność nasilenia i częstości tików jest typową cechą GTS. Ponadto obecnie większość danych na temat skuteczności DBS w GTS pochodzi z opisów przypadków i badań otwartych wśród małych grup pacjentów. Dotychczas przeprowadzono zaledwie 5 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badań obejmujących łącznie 32 pacjentów [38–42].

### Wiek

Nieustalonym ostatecznie kryterium kwalifikacyjnym do DBS jest wiek chorych, co wiąże się głównie z naturalnym przebiegiem choroby. Tiki pojawiają się między 5. a 7. rokiem życia, wykazują dużą zmienność w pierwszej dekadzie życia (od nawet całkowitych remisji do nasilenia w stopniu ciężkim), osiągają największe nasilenie u dzieci w wieku 10–12 lat i ulegają osłabieniu po 15. roku życia [43]. W wieku młodzieńczym

(15–18 lat) i wczesnym dorosłym zmienność tików jest już znacznie mniejsza, jednak wciąż można się spodziewać samoistnej poprawy klinicznej do około 25. roku życia. Po tym okresie tiki są już utrwalone i nie należy oczekiwać istotnej poprawy związanej z naturalnym przebiegiem choroby. Z tych powodów wiek 25 lat początkowo uznawano jako minimalny wiek kwalifikacji do zabiegu DBS [44]. Takie podejście wykluczało jednak młodych dorosłych w wieku 18–25 lat spełniających pozostałe kryteria kwalifikacyjne. Dlatego obecnie większość rekomendacji przyjmuje ukończenie 18. roku życia, co wynika przede wszystkim z prawnych możliwości samodzielnego podjęcia decyzji przez chorego [45]. Nie brakuje jednak opinii, że wiek nie powinien być traktowany jako kryterium bezwzględne [46], a nawet że w ogóle nie powinien być uwzględniany w kwalifikacji chorych do zabiegu DBS, ponieważ odkładanie decyzji o leczeniu operacyjnym do wyznaczonego kryteriami wieku oznacza co najmniej kilkuletnie skazywanie chorych na życie z ciężkimi tikami [47]. Wiek młodzieńczy i wczesny wiek dorosły są kluczowe w kształtowaniu każdego człowieka i nawet jeśli młody człowiek w końcu osiągnie remisję w wieku dorosłym, wpływ objawów choroby na rozwój społeczny, emocjonalny i edukację może być już nieodwracalny. Ponadto biorąc pod uwagę, że tiki w stopniu ciężkim utrzymują się w wieku dorosłym u co 5 pacjenta mającego ciężkie tiki w dzieciństwie [43], nie ma pewności, że oczekiwana remisja nastąpi. Servello i wsp. [47] proponują, by uznać DBS za terapię pomostową u młodych osób z ciężkim i lekoopornym GTS, którą należy stosować aż do osiągnięcia przez nich wieku dorosłego. Jeśli naturalna remisja wystąpi, to będzie można zakończyć stymulację i usunąć DBS. Tymczasem dla chorych w wieku 15–18 lat możliwe jest przeprowadzenie zabiegu DBS po uzyskaniu zgody lokalnej komisji etycznej. Najmłodszy dotychczas operowany pacjent z GTS miał 16 lat [48].

### Rozpoznanie GTS

Pośród zaburzeń tikowych (*tic disorders*) jedynie w przypadku GTS istnieją wskazania do leczenia operacyjnego. Rozpoznanie GTS powinno być ustalone na podstawie kryteriów klasyfikacji DSM-V (patrz: streszczenie) przez klinicystę doświadczonego w diagnozowaniu zaburzeń tikowych. Rozpoznanie choroby u większości pacjentów jest proste, z reguły nie wymaga badań dodatkowych i oparte jest wyłącznie na

kryteriach klinicznych. Rzadko może być trudne u osób dorosłych (jak wspomniano, DBS rozważa się obecnie niemal wyłącznie u dorosłych), u których niedostępny jest wywiad chorobowy z dzieciństwa i wieku młodzieńczego, a zatem są nieznane wywiad okołoporodowy, początek zachorowania i przebieg choroby w okresie poprzedzającym kwalifikację do zabiegu. U tych osób pomocny może być prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) (typowy dla GTS) oraz negatywny wywiad w kierunku przebytych schorzeń mózgu i używania substancji psychoaktywnych.

### Stopień nasilenia tików

Obiektywne nasilenie tików spełniające kryteria do leczenia DBS definiuje się jako co najmniej 35 punktów (zakres 0–50) w skali nasilenia tików. Tiki powodujące: ból i obrażenia (wkładanie palca do oka powodujące odwarstwienie siatkówki i ślepotę; tiki szyi prowadzące do uszkodzenia kręgosłupa i rdzenia szyjnego), niemożność podjęcia i/lub utrzymania pracy zarobkowej, utratę/brak partnera życiowego, izolację towarzyską, wyobcowanie społeczne, depresję, wspomagającą decyzję o pozytywnej kwalifikacji do DBS. Według kryteriów ESSTS tiki muszą występować przez minimum 5 lat, a tiki w stopniu ciężkim powinny się utrzymywać przez co najmniej rok [45]. Analiza dotychczasowych wyników DBS w GTS wykazała jednak, że większą poprawę uzyskano u chorych z mniej nasilonymi tikami, ale z większym upośledzeniem ogólnego funkcjonowania [49]. Otwartą i nierozstrzygniętą kwestią pozostaje, czy stopień nasilenia tików decydujący o kwalifikacji chorego do zabiegu DBS powinien być oceniany na podstawie wpływu tików na codzienne życie (skala upośledzenia ogólnego funkcjonowania, *impairment*) czy wartości liczbowej skali nasilenia tików (*tic severity score*; patrz s. 164).

U 80–90% chorych z GTS występują inne choroby psychiczne [50]. U dorosłych częściej niż u dzieci występują OCD i depresja, a zatem w pierwszej kolejności szczególnie na te zaburzenia psychiczne należy zwrócić uwagę przy leczeniu i kwalifikowaniu dorosłych osób z GTS do zabiegu DBS. Tylko pacjenci, u których tiki są głównym objawem choroby i odpowiadają za złą jakość życia, mogą być kwalifikowani do zabiegu. Wcześniej uważano, że towarzyszące tikom choroby psychiczne stanowią przeciwwskazanie do zabiegu DBS [44]. Okazało się jednak, że zaburzenia psychiatryczne nie pogarszają wyników operacji

**Tabela 2. Kryteria włączenia do leczenia metodą głębokiej stymulacji mózgu w zespole Gilles’a de la Tourette’a (GTS, *Gilles de la Tourette syndrome*)**

Wiek $\geq$ 18 lat
Rozpoznanie GTS na podstawie kryteriów zawartych w klasyfikacji DSM-V
Ciężkie nasilenie tików, YGTSS $>$ 35 pkt.
Tiki stanowią główny objaw GTS
Współistniejące zaburzenia psychiczne są odpowiednio leczone i mają stabilne nasilenie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym zabiegiem operacyjnym
Leczenie farmakologiczne (stosowano 3 rodzaje leków) oraz terapia behawioralno-poznawcza są nieskuteczne
Pacjent ma zapewnioną pomoc ze strony rodziny/opiekuna
Badanie neuropsychologiczne wskazuje, że pacjent podola obciążeniom związanym z zabiegiem operacyjnym, pooperacyjnymi wizytami kontrolnymi i będzie się stosował do zaleceń lekarskich

YGTSS — Yale Global Tic Severity Scale; DSM-V — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*

ani nie zwiększają ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, wręcz przeciwnie — DBS zmniejsza objawy OCD, depresji, lęku i inne objawy behawioralne [47, 51]. Ponadto towarzyszące zaburzenia psychiatryczne zwiększają ryzyko wystąpienia tików w stopniu ciężkim [50]. Wykluczenie chorych z zaburzeniami psychicznymi znacznie ograniczałoby grupę osób kwalifikowanych do DBS. Obecnie współistniejące zaburzenia psychiczne nie są już traktowane jako przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego, pod warunkiem że są one odpowiednio leczone i mają stabilne nasilenie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym zabiegiem (tab. 2). Należy jednak podkreślić, że jeśli towarzyszące choroby psychiczne pogarszają funkcjonowanie społeczne i jakość życia bardziej niż tiki, to takie osoby nie są dobrymi kandydatami do zabiegu DBS.

### Lekooporność tików

Wszyscy autorzy zgadzają się, że kandydat do DBS musi mieć tiki niepoddające się leczeniu farmakologicznemu i behawioralnemu. Jednak lekooporność jest różnie definiowana. Podstawą uznania tików za niepoddające się leczeniu przez większość autorów jest brak skuteczności (lub wystąpienie istotnych działań niepożądanych) minimum 3 leków o różnym mechanizmie działania, najczęściej alfa<sub>2</sub> agonisty, klasycznego i atypowego neuroleptyku, benzodiazepiny oraz niepowodzenie minimum 12 sesji terapii behawioralnej o uznanym działaniu redukującym tiki (HRT/CBIT,

ERP) [44, 45]. Schrock i wsp. [46] definiują lekooporność jako niepowodzenie leczenia alfa<sub>2</sub>-agonistą, neuroleptykiem (zarówno klasycznym, jak i atypowym) oraz jednym z trzeciej klasy leków (topiramatem, tetrabenazyną, atomoksetyną i inne) [46]. Inne ośrodki są pod tym względem bardziej liberalne, uznając leczenie za nieskuteczne po zastosowaniu już 2 leków i bliżej niesprecyzowanej terapii psychologicznej prowadzonej przez 2 lata [47], a nawet jedynie po niepowodzeniu terapii haloperydolem, skoro w wielu krajach europejskich lek ten jest jedynym oficjalnie zarejestrowanym preparatem do leczenia tików [45]. Ważne jest, by leki były stosowane w dawce terapeutycznej i odpowiednio długo, choć czas trwania terapii nie jest jednak ściśle zdefiniowany. Niektórzy autorzy zalecają minimum 12-tygodniowe leczenie [52], inni sugerują 6-miesięczne [51].

### Opieka nad chorym i współpraca pacjenta z lekarzem

Kryteria ESSTS zwracają uwagę na konieczność zapewnienia opieki pacjentom przez lekarzy doświadczonych w leczeniu chorych z GTS i posiadających wiedzę praktyczną z programowania neurostymulatorów po zabiegach DBS oraz potrzebę dobrej współpracy pomiędzy neurochirurgiem i lekarzem prowadzącym. Zespół lekarzy sprawujących opiekę nad pacjentem z GTS po zabiegu DBS powinien składać się z neurologa, psychiatry, psychologa klinicznego i neurochirurga z doświadczeniem w czynnościowej neurochirurgii [45, 47]. Równie istotna jest dobra współpraca lekarza z pacjentem i jego opiekunem. W grupie 48 osób z GTS poddanych zabiegowi DBS opisanych przez Servello i wsp. [47] u 3 z nich usunięto system DBS z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich i na prośbę pacjenta oraz jego opiekuna mimo ich wcześniejszej zgody na zabieg. Servello i wsp. zwracają uwagę na konieczność oceny psychologicznej opiekuna pod kątem ewentualnych zaburzeń osobowości i innych objawów behawioralnych, które należy wziąć pod uwagę w procesie kwalifikacji do zabiegu DBS [47].

### Kryteria wykluczające

Analizując kryteria wykluczające (tab. 3), należy zwrócić uwagę na objawy ruchowe, które mogą spowodować zniszczenie stymulatora (uderzanie ręką w klatkę piersiową, kompulsyjne drapanie skóry przykrywającej neurostymulator, uciskanie tej okolicy) lub przemieszczenie elektrod (uderzanie głową o twarde podłoże). Przeciwwskazanie do

**Tabela 3. Kryteria wykluczające z leczenia metodą głębokiej stymulacji mózgu w zespole Gilles'a de la Tourette'a**

Wiek < 18 lat, jeśli nie uzyskano akceptacji komisji etycznej
Myśli samobójcze lub zachowania niebezpieczne dla otoczenia
Przyjmowanie narkotyków/substancji psychoaktywnych
Uszkodzenie strukturalne mózgu widoczne w badaniu rezonansu magnetycznego
Współistnienie zaburzeń psychicznych lub chorób ogólnoustrojowych, które zwiększają ryzyko niepowodzenia zabiegu lub opieki pooperacyjnej
Psychogenne podłoże tików

zabiegu DBS stanowią niekontrolowana depresja, znaczne uszkodzenie mózgu w badaniu MR, aktualne zażywanie substancji psychoaktywnych, skłonność do zaburzeń konwersyjnych, symulacji oraz podłoże psychogenne (czynnościowe) tików. Najbardziej użyteczne klinicznie cechy tików psychogennych stanowią: początek w wieku dorosłym, nieobecność tików ruchowych prostych twarzy, całkowity brak dowolnej kontroli (niemożność ich celowego zahamowania), nieobecność objawów czuciowych poprzedzających tiki, długi brak zmienności, duże nasilenie niepowodujące istotnego zaniepokojenia chorego [53]. Względny przeciwwskazaniem do zabiegu może być również cienka tkanka podskórna u bardzo szczupłych osób, co stanowi ryzyko infekcji, to powikłanie po DBS wydaje się występować częściej u chorych z GTS [47].

### Wyniki DBS w GTS

#### Metodyka

Dotychczas opublikowane dane obejmują 150 chorych (u 6 osób implantowano elektrody do 2 struktur anatomicznych). Głównymi skalami służącymi do oceny nasilenia tików pozostają opisana już YGTSS oraz *modified Rush Video-tape Rating Scale* (mRVRS). Liczbę tików w skali mRVRS w określonych rejonach ciała stwierdza się na podstawie zapisu wideo (zakres 0–20). Ocena skuteczności DBS stosowana w badaniach kontrolowanych polega na określeniu YGTSS i mRVRS w czasie włączonej stymulacji (stymulacja *on*), wyłączonej stymulacji (stymulacja *off*), jednostronnej stymulacji (strona prawa *on* v. strona lewa *off* i następnie odwrotnie) [39]. Niektóre badania polegały na implantacji 4 elektrod (np. 2 do wzgórza i 2 do GPi) — oceniano stopień nasilenia tików w czasie stymulacji: wzgórze *on*-GPi *off*, wzgórze *off*-GPi *on*, wzgórze *on*-GPi *on*, wzgórze



*off*-GPi *off* [38, 40]. Ackermans i wsp. [41] losowo przydzielili chorych po DBS do 2 grup: grupa A — stymulacja *on* przez 3 miesiące, stymulacja *off* przez 3 miesiące, stymulacja *on* przez 6 miesięcy; grupa B — stymulacja *off* przez 3 miesiące, stymulacja *on* przez 3 miesiące, stymulacja *on* przez 6 miesięcy.

### Wyniki

Porównanie wyników uzyskanych w różnych badaniach jest trudne ze względu na różnorodny fenotyp kliniczny GTS operowanych chorych i inną strukturę anatomiczną, do której implantowano elektrody. Metanaliza wyników uzyskanych na podstawie dotychczas przeprowadzonych zabiegów DBS ( $n = 156$ ) wykazała redukcję tików o 53% w YGTSS (przed operacją 83 pkt, po operacji 37 pkt; mediana redukcji 43,5 pkt). Poprawa w zakresie tików wokalnych była istotnie większa niż dla tików ruchowych. Wśród chorych 80% osiągnęło redukcję tików przynajmniej o 25%, a u 54% pacjentów wykazano zmniejszenie tików o ponad 50% w YGTSS. Uzyskane wyniki wahały się od całkowitej remisji do braku jakiejkolwiek poprawy. Największa poprawa występowała w pierwszych miesiącach po operacji i następnie stopniowo się zmniejszała. Większą poprawę uzyskano u osób młodszych (średni wiek operowanych osób to 30,0 lat, zakres 15–60) [49].

### Miejsce wszczepienia elektrody

Nie ustalono ostatecznie, w którą strukturę mózgu należy implantować elektrody u chorych z GTS. Doniesienia z literatury obejmują łącznie 8 struktur anatomicznych: dwie we wzgórzu: jądro środkowo-pośrodkowe-jądro przypęczkowe (CM-Pf, *nucleus centromedianus-nucleus parafascicularis*) oraz jądro środkowo-pośrodkowe-istota okołowodociągowa-jądro brzuszno-dogłowe (CM-Spv-Voi, *nucleus centromedianus-substantia periventricularis-nucleus ventro-oralis internus*), dwie w wewnętrznej części gałki bladej (część tylna-brzuszno-boczna — *pvlGPi* [*posteroventrolateral globus pallidus internus*], oraz przednio-przyśrodkowa — *amGPi* [*anteromedial globus pallidus internus*]), jądro półleżące i przednią odnogę torebki wewnętrznej (NA-ALIC, *nucleus accumbens-anterior limb of internal capsule*), jądro niskowzgórzowe (STN, *subthalamic nucleus*) i część zewnętrzną gałki bladej (GPe, *globus pallidus externus*) [54]. Najczęstszym celem anatomicznym były wzgórze ( $n = 78$ ), *amGPi* ( $n = 44$ ), *pvlGPi* ( $n = 20$ ) oraz NA-ALIC ( $n = 9$ ). Jeden

chory miał jednoczesną implantację elektrod do wzgórza i NA-ALIC, 2 pacjentów do GPi bez wskazania dokładnego miejsca umiejscowienia elektrod. W jednym przypadku przeprowadzono DBS w GPe oraz w STN. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach stymulacja wzgórza powodowała redukcję tików o 30–65% (YGTSS) i o 35–77% (mRVRS) [38, 40, 41]; stymulacja GPi zaś — o 15–95% (YGTSS) i o 67% (mRVRS) [38, 40, 42]. Jednoczesna stymulacja wzgórza i GPi obustronnie (4 elektrody włączone) nie przynosiła już dalszych korzyści w porównaniu ze stymulacją tylko jednej struktury (wzgórza lub tylko GPi, włączone 2 elektrody) [38, 40]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic przy stymulacji *pvlGPi*, *amGPi*, wzgórza i NA-ALIC (redukcja tików w YGTSS odpowiednio o: 58% v. 55% v. 48% v. 44%). Stymulacja NA-ALIC wydaje się najmniej skuteczna, chociaż interpretację wyników ogranicza mała grupa chorych ( $n = 9$ ). Jest ona także związana ze stopniowym ustępowaniem poprawy klinicznej wraz z upływem czasu w porównaniu z innymi strukturami anatomicznymi [55–59]. Stymulacja DBS powodowała również zmniejszenie objawów depresji i OCD, chociaż nasilenie tych objawów mierzone odpowiednio skalą Becka i Y-BOCS (*Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale*) nie było duże. Stwierdzano także redukcję lęku i subiektywną poprawę funkcjonowania w codziennym życiu [54].

Servello i wsp. [47] uważają, że fenotyp kliniczny może decydować o wyborze miejsca implantowanych elektrod. Jeśli dominują tiki bez istotnych objawów psychiatrycznych, to prawdopodobnie najlepszym wyborem jest wzgórze, którego stymulacja jest skuteczna głównie w redukcji tików i łagodnych objawów behawioralnych. Klasyczna trajektoria opisana przez Vandewalle i wsp. [60] oparta jest na następujących koordynatach: 5 mm bocznie od linii przód–tył (AC-PC, *anterior-posterior*), 2 mm do tyłu od punktu pośrodkowego tej linii i w płaszczyźnie AC-PC [60, 61]. Servello i wsp. [47] zmodyfikowali umiejscowienie elektrod we wzgórzu, przesuwając punkt stymulacji o 2 mm do przodu, dzięki czemu możliwa jest stymulacja części asocjacyjno-limbicznej, a to oddziałuje nie tylko na tiki, ale i na objawy behawioralne. Jeśli tikom towarzyszą istotnie wpływające na codzienne funkcjonowanie objawy behawioralne, to lepszym wyborem wydaje się *amGPi* (część limbiczna GPi) lub NA-ALIC (brzuszna część prążkowania dająca projekcje do układu limbicznego). W przypadku dominujących tików dystonicznych należy

brać pod uwagę przede wszystkim *pv*/GPI (część czuciowo-ruchowa). Większość wyników z badań kontrolowanych pochodzi ze stymulacji jednej struktury anatomicznej (CM-Pf lub CM-Spv-Voi lub GPI,  $n = 28$  chorych) [39, 41, 42]. Rzadziej implantowano elektrody jednemu pacjentowi do 2 struktur anatomicznych (CM-Pf + GPI,  $n = 4$  chorych) [38, 40]. W GTS zachodzi sytuacja, gdzie wybór struktury anatomicznej do DBS może zależeć od fenotypu klinicznego i można mieć do czynienia z istnieniem kilku równoważnych struktur, których stymulacja przynosi poprawę kliniczną. Podobna sytuacja występuje w chorobie Parkinsona. Ta hipoteza wymaga jednak weryfikacji w badaniach kontrolowanych polegających na ocenie skuteczności stymulacji różnych struktur anatomicznych w GTS.

### Programowanie

Podobnie jak w dystonii korzystny efekt DBS w GTS można zaobserwować dopiero po dłuższej przewlekłej stymulacji. U większości chorych poprawa kliniczna występuje po kilku tygodniach stymulacji [47]. Jednak większość zagadnień związanych z programowaniem parametrów stymulacji pozostaje nierozstrzygnięta. Nie wiadomo, czy wartości amplitudy, szerokości impulsu, częstotliwości powinny być podobne do tych stosowanych w chorobie Parkinsona, dystonii i drżeniu samoistnym, czy też inne; czy lepiej włączać wyższe kontakty, czy niższe; jak długo utrzymywać początkowe parametry stymulacji, jeśli nie ma poprawy klinicznej; czy można stosować stymulację na żądanie ze względu na fluktuujący przebieg choroby. U osób dotychczas operowanych ostateczne wartości amplitudy wahały się 1,3–7,3 V, częstotliwości 20–200 Hz, a szerokości impulsu 60–210  $\mu$ sek [49].

### Działania niepożądane

Działania niepożądane po zabiegu DBS można podzielić na związane z zabiegiem chirurgicznym i będące wynikiem stymulacji. Wewnątrzczaszkowe powikłania występują u 3,2% chorych i obejmują infekcje, krwotok, udar niedokrwienny, przemieszczenie i pęknięcie elektrody [62]. Infekcje są częstym powikłaniem DBS u chorych z GTS i dotyczą okolicy podobojczykowej, gdzie znajduje się stymulator, tkanki podskórnej tworzącej kieszonkę dla neurostymulatora i przewodu łączącego stymulator z elektrodą wewnątrzmożgową. Nagromadzenie płynu surowiczego i krwiak w obrębie kieszonki, rozejście się rany i erozja skóry

nad stymulatorem występują u 19,3% pacjentów [62]. U 16,7% (8/48 osób) usunięto cały system do DBS z powodu powikłań infekcyjnych [47]. Powikłania infekcyjne związane z implantacją systemu DBS występują istotnie częściej u chorych z GTS w porównaniu z pacjentami z chorobą Parkinsona, dystonią i drżeniem samoistnym (odpowiednio 18% i 3,7%) [63]. Przyczyną częstszego występowania powikłań infekcyjnych u pacjentów z GTS może być kompulsyjne dotykanie i rozdrapywanie blizny pooperacyjnej.

Działania niepożądane związane ze stymulacją wzgórza obejmują: zaburzenia seksualne, objawy psychotyczne, depresję i hipomanię, przemijające parestezje ust i kończyn górnych, przemijające zamazane widzenie i napady wejrzeniowe [39, 40, 57, 64, 65]. Działania niepożądane związane ze stymulacją GPI są następujące: nudności, zawroty głowy, niepokój, wycofanie społeczne, pobudzenie, kilkudniowy letarg [40, 58]. Redukcję masy ciała odnotowano u jednego chorego zarówno po stymulacji wzgórza, jak i *am*GPI [38], co jest o tyle interesujące, że u pacjentów z chorobą Parkinsona po DBS często obserwuje się wzrost masy ciała. Działania niepożądane po stymulacji NA-ALIC obejmowały: hipomanię, pobudzenie, depresję [57, 66], euforię, zawroty głowy, niepokój, napady lęku oraz nasilenie objawów depresyjnych [67].

### Podsumowanie

Interwencje behawioralne są metodą z wyboru w leczeniu tików, jednak są trudno dostępne ze względu na brak wykwalifikowanych terapeutów i wysokie koszty terapii. Stosowane leki mają wyłącznie działanie objawowe i powinny być podawane tylko u osób, u których tiki istotnie zaburzają życie codzienne. W tikach łagodnych/umiarkowanych lekiem z wyboru jest klonidyna, w tikach ciężkich stosuje się rysperydon, aripiprazol lub sulpiryd. Toksyna botulinowa jest pomocna w leczeniu prostych tików ruchowych. W złośliwym, lekoopornym GTS, można rozważyć zabieg DBS. Nowe obiecujące leki i terapie, które mogą zmienić jakość życia pacjentów z GTS, są obecnie w trakcie badań klinicznych.

### Finansowanie

Praca napisana bez udziału środków finansowych.

### PIŚMIENNICTWO

1. Piacentini J., Woods D.W., Scahill L. i wsp. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1929–1937.

2. Wilhelm S., Peterson A.L., Piacentini J. i wsp. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012; 69: 795–803.
3. Verdellen C.W., Keijsers G.P., Cath D.C., Hoogduin C.A. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourette's syndrome: a controlled study. *Behav. Res. Ther.* 2004; 42: 501–511.
4. Woods D.W., Piacentini J.C., Scahill L. i wsp. Behavior therapy for tics in children: acute and long-term effects on psychiatric and psychosocial functioning. *J. Child Neurol.* 2011; 26: 858–865.
5. McGuire J.F., Piacentini J., Brennan E.A. i wsp. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 50: 106–112.
6. Roessner V., Plessen K.J., Rothenberger A. i wsp. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: Pharmacological treatment. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2011; 20: 173–196.
7. Jankovic J. Therapeutic developments for tics and myoclonus. *Mov. Disord.* 2015; 30: 1566–1573.
8. Hollis C., Pennant M., Cuenca J. i wsp. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol. Assess.* 2016; 20: 1–450.
9. Roessner V., Rothenberger A. Pharmacological treatment of tics. W: Martino D., Leckman J.F. (red.). *Tourette syndrome*. Oxford University Press, New York 2013: 524–552.
10. Pringsheim T., Doja A., Gorman D. i wsp. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: Pharmacotherapy. *Can. J. Psychiatry* 2012; 57: 133–143.
11. Schapiro E., Shapiro E. Treatment of tic disorders with haloperidol. W: Cohen D.J., Bruun R.D., Leckman J.F. (red.). *Tourette syndrome and tic disorders*. John Wiley and Sons, New York 1998: 267–280.
12. Thenganatt M.A., Jankovic J. Recent Advances in Understanding and Managing Tourette Syndrome. *F1000Research* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev.): 152.
13. Wenzel C., Kleimann A., Bokemeyer S. i wsp. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32: 548–550.
14. Yoo H.K., Joung Y.S., Lee J.S. i wsp. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2013; 74: e772–e780.
15. Zheng W., Li X.B., Xiang Y.Q. i wsp. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol.* 2016; 31: 11–18.
16. Weisman H., Qureshi I.A., Leckman J.F. i wsp. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders-efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37: 1162–1171.
17. Muller-Vahl K.R., Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia? *Mov. Disord.* 2011; 26: 2442–2443.
18. Jankovic J., Jimenez-Shahed J., Brown L.W. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 70–73.
19. Smith-Hicks C.L., Bridges D.D., Paynter N.P., Singer H.S. A double blind randomized placebo control trial of levetiracetam in Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1764–1770.
20. Hedderick E.F., Morris C.M., Singer H.S. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2009; 40: 420–425.
21. Marras C., Andrews D., Sime E. i wsp. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001; 56: 605–610.
22. Kenney C., Hunter C., Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov. Disord.* 2007; 22: 193–197.
23. Porta M., Sassi M., Cavallazzi M. i wsp. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience. *Clin. Drug Investig.* 2008; 28: 443–459.
24. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Koblenz A. i wsp. Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 57–61.
25. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Prevedel H. i wsp. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2003; 64: 459–465.
26. Singer H.S., Wendlandt J., Krieger M., Giuliano J. Baclofen treatment in Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 2001; 56: 599–604.
27. Kurlan R., Majumdar L., Deeley C. i wsp. A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette's syndrome. *Ann. Neurol.* 1991; 30: 19–23.
28. van Watum P.J., Chappell P.B., Zeltzman D., Scahill L.D., Leckman J.F. Patterns of response to acute naloxone infusion in Tourette's syndrome. *Mov. Disord.* 2000; 15: 1252–1254.
29. Muroi A., Paba S., Puligheddu M., Marrosu F., Bortolato M. A preliminary study of finasteride in Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2146–2147.
30. Peterson B.S., Zhang H., Anderson G.M., Leckman J.F. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's syndrome. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998; 18: 324–331.
31. Gilbert D.L., Budman C.L., Singer H.S. i wsp. A D1 receptor antagonist, ecopipam, for treatment of tics in Tourette syndrome. *Clin. Neuropharmacol.* 2014; 37: 26–30.
32. Hartmann A., Worbe Y., Arnulf I. Increasing histamine neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome. *J. Neurol.* 2012; 259: 375–376.
33. Kurlan R., Crespi G., Coffey B. i wsp. A multicenter randomized placebo-controlled clinical trial of pramipexole for Tourette's syndrome. *Mov. Disord.* 2012; 27: 775–778.
34. Anca M.H., Giladi N., Korczyn A.D. Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1626–1627.
35. Lemmon M.E., Grados M., Kline T. i wsp. Efficacy of glutamate modulators in tic suppression: a double-blind, randomized control trial of D-serine and riluzole in Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52: 629–634.
36. Bloch M.H., Panza K.E., Yaffa A. i wsp. N-acetylcysteine in the treatment of pediatric Tourette syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2016; 26: 327–334.
37. Landeros-Weisenberger A., Mantovani A., Motlagh M.G. i wsp. Randomized sham controlled double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for adults with severe Tourette syndrome. *Brain Stimul.* 2015; 8: 574–581.
38. Houeto J.L., Karachi C., Mallet L. i wsp. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 992–995.
39. Maciunas R.J., Maddux M.N., Riley D.E. i wsp. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J. Neurosurg.* 2007; 107: 1004–1014.
40. Welter M.L., Mallet L., Houeto J.L. i wsp. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 952–957.
41. Ackermans L., Duits A., van der Linden C. i wsp. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain* 2011; 134: 832–844.
42. Kefalopoulou Z., Zrinzo L., Jahanshahi M. i wsp. Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 595–605.
43. Leckman J.F., Zhang H., Vitale A. Course of tic severity in Tourette's syndrome: The first two decades. *Pediatrics* 1998; 102: 234–245.
44. Mink J.W., Walkup J., Frey K.A. i wsp. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1831–1838.
45. Muller-Vahl K.R., Cath D.C., Cavanna A.E. i wsp. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2011; 20: 209–217.
46. Schrock L.E., Mink J.W., Woods D.W. i wsp. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov. Disord.* 2015; 30: 448–471.
47. Servello D., Zekaj E., Saleh C., Lange N., Porta M. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: what does the future hold? A cohort of 48 patients. *Neurosurgery* 2016; 78: 91–100.
48. Dueck A., Wolters A., Wunsch K. i wsp. Deep brain stimulation of globus pallidus internus in a 16-year-old boy with severe Tourette syndrome and mental retardation. *Neuropediatrics* 2009; 40: 239–242.
49. Baldermann J.C., Schuller T., Huys D. i wsp. Deep brain stimulation for Tourette-syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul.* 2016; 9: 296–304.
50. Janik P., Kalbarczyk A., Sitek M. Clinical analysis of Gilles de la Tourette syndrome based on 126 cases. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41: 381–387.
51. Porta M., Sevello D., Sassi M. i wsp. Issues related to deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette's syndrome. *Eur. Neurol.* 2009; 62: 264–273.
52. Visser Vandewalle V., Ackermans L., van der Linden C. i wsp. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurosurgery* 2006; 58: E590.
53. Janik P., Milanowski Ł., Szejko N. Psychogenic tics: clinical characteristics and prevalence. *Psychiatr. Pol.* 2014; 48: 835–845.
54. Frait A., Pal G. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Front. Neurol.* 2015; 6: 170.

55. Sturm V., Lenartz D., Koulousakis A. i wsp. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders. *J. Chem. Neuroanat.* 2003; 26: 293–296.
56. Kuhn J., Lenartz D., Mai J.K. i wsp. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J. Neurol.* 2007; 254: 963–965.
57. Flaherty A.W., Williams Z.M., Amirnovin R. i wsp. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* 2005; 57 (supl. 4): E403.
58. Shahed J., Poysky J., Kenney C., Simpson R., Jankovic J. GPI deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 2007; 68: 159–160.
59. Servello D., Sassi M., Brambilla A. i wsp. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J. Neurol.* 2009; 256: 1533–1539.
60. Vandewalle V., van der Linden C., Groenewegen H.J., Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999; 353: 724.
61. Saleh C., Gonzalez V., Cif L., Coubes P. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus and Gilles de la Tourette syndrome: toward multiple networks modulation. *Surg. Neurol. Int.* 2012; 3 (supl. 2): S127–S142.
62. Servello D., Sassi M., Bastianello S. i wsp. Electrode displacement after intracerebral hematoma as a complication of a deep brain stimulation procedure. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2009; 5: 183–187.
63. Servello D., Sassi M., Gaeta M., Ricci C., Porta M. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). *Acta Neurochir. (Wien)* 2011; 153: 629–632.
64. Visser-Vandewalle V., Temel Y., Boon P. i wsp. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J. Neurosurg.* 2003; 99: 1094–1100.
65. Servello D., Porta M., Sassi M., Brambilla A., Robertson M.M. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79: 136–142.
66. Shields D.C., Cheng M.L., Flaherty A.W., Gale J.T., Eskandar E.N. Microelectrode-guided deep brain stimulation for Tourette syndrome: within-subject comparison of different stimulation sites. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2008; 86: 87–91.
67. Cleary D.R., Ozpinar A., Raslan A.M., Ko A.L. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where are we now. *Neurosurg. Focus* 2015; 38: 1–24.